

# Ketogenic diet therapies

Citation for published version (APA):

Lambrechts, D. A. J. E. (2016). *Ketogenic diet therapies: treatment for children and adults with refractory epilepsy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20160601dl>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2016

**DOI:**

[10.26481/dis.20160601dl](https://doi.org/10.26481/dis.20160601dl)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Valorisatie



## Valorisatie

### Vertaling van wetenschap naar maatschappij

De Vereniging van Universiteiten (VSNU) definieert valorisatie als “Het proces van waardecreatie uit kennis, door kennis geschikt en/of beschikbaar te maken voor economische en/of maatschappelijke benutting en geschikt te maken voor vertaling in concurrerende producten, diensten, processen en nieuwe bedrijvigheid”, (VSNU Raamwerk valorisatie-indicatoren).

Met andere woorden nieuw ontwikkelde kennis en technologie wordt aangewend ten gunste van de maatschappij (geïnspireerd op [www.valoriseren.nl](http://www.valoriseren.nl)).

In het valorisatiehoofdstuk beschrijven we de concrete resultaten van dit proefschrift en de manier waarop deze resultaten van waarde kunnen zijn voor de maatschappij. Tevens worden de doelgroepen (ook buiten het medische veld) beschreven voor welke deze nieuwe informatie van waarde zou kunnen zijn en op welke manier we kennis kunnen delen. Vervolgens worden de mogelijkheden om de resultaten om te zetten in concrete producten en innovatie toegelicht. Tot slot wordt besproken hoe we de verworven kennis kunnen vertalen in een vervolgtraject.

### Maatschappelijke relevantie van wetenschappelijk onderzoek over epilepsie

De onderzoeksvragen die behandeld worden in dit proefschrift zijn geformuleerd tijdens mijn klinische werk binnen het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+. Patiënten worden verwezen naar de hoog-gespecialiseerde zorg van een derdelijnscentrum wanneer de tweedelijnszorg niet meer toereikend is. Vaak is de reden voor verwijzing de vraag naar meer of betere behandelingsmogelijkheden van de tot dat moment onbehandelbaar gebleken epileptische aanvallen.

De prevalentie van epilepsie bedraagt wereldwijd ca. 0,8%. Bij ongeveer 30% van deze mensen is de epilepsie therapieresistent. Meerdere studies tonen aan dat mensen met chronische epilepsie een lagere levenskwaliteit en levensverwachting hebben, een lager niveau op onderwijsgebied halen en minder goed kunnen deelnemen in het beroepsleven. Psychologische en cognitieve problemen komen vaker voor en er is een hoge consumptie van de gezondheidszorg.<sup>1</sup>

Verminderen van de frequentie en ernst van epileptische aanvallen zal voor de patiënt maar ook voor zijn/haar directe omgeving en voor de maatschappij voordelen opleveren.

Voor een derdelijnscentrum als Kempenhaeghe is het belangrijk om een voorloper te zijn op het gebied van diagnostiek en behandeling. Wetenschappelijk onderzoek en innovatie zijn hiervoor onontbeerlijk.

Wetenschappelijk onderzoek waarbij de vragen direct vanuit de klinische praktijk worden gegenereerd om uiteindelijk de patiëntenzorg te verbeteren, is maatschappelijk relevant.

## **In hoeverre zijn de onderzoeksvragen in dit proefschrift relevant voor de verbetering van de behandeling van epilepsie?**

### **Resultaten**

Effectiviteit van het ketogeen dieet (KD) bij kinderen en adolescenten is aangetoond in een observationele studie waarbij de follow up van de patiënten twee jaar duurde en in een gerandomiseerde gecontroleerde studie. In de observationele studie werd naast afname van de aanvalsfrequentie met meer dan 50%, bij een aantal van de kinderen ook een afname van de hoeveelheid aanvalscusters en een afname van de ernst van de aanvallen gezien. Tevens werd een deel van de kinderen alerter. Er deden zich geen cardiale complicaties van de behandeling voor ofschoon dit in eerdere literatuur wel werd beschreven.

Bij de interimanalyse op vier maanden van de gerandomiseerde gecontroleerde studie is bij 50% van de kinderen en adolescenten een aanvalsvermindering van meer dan 50% vastgesteld, tegenover zo'n aanvalsvermindering bij slechts 18,2% van de kinderen die hun gebruikelijke behandeling met medicatie continueerden. Bij patiënten behandeld met het KD is bij dubbel zoveel kinderen een relevante afname van de aanvalsernst gezien.

Bij kinderen en adolescenten zijn geen nadelige effecten op cognitie en sociale aanpassing tijdens behandeling met het KD gezien. Er is wel een trend tot toename van stemmingsproblemen (boosheid en vijandigheid) gezien die klinische aandacht vergt.

Bij volwassenen behandeld met het KD is eveneens, maar in mindere mate, een afname van de aanvalsfrequentie gezien. Bij volwassenen is ook een afname van angst, spanning en somberheid gezien. Kwaliteit van leven lijkt te verbeteren. Het blijkt voor volwassenen moeilijker om het dieet strikt te volgen.

Opvolgen van de mate van ketose door middel van een vingerprik om de waarde van beta-hydroxyboterzuur te bepalen correleerde significant met de mate van aanvalsreductie. Het is beter om BHB in bloed te bepalen dan ketose in urine te meten, ook als BHB laagfrequent bepaald wordt.

Bij de groep responders op het ketogeen dieet is er na zes weken behandeling een afname van de nachtelijke hoeveelheid interictale epileptiforme ontladingen (interictal epileptiform discharges = IEDs). Maar op een individueel niveau, konden de IED-veranderingen niet betrouwbaar voorspellen welke patiënten aangemoedigd moeten worden om het dieet te blijven volgen.

Bij de interimanalyse van de economische evaluatie na vier maanden is geen toename van QALYs (voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren) gevonden en zodoende komt de kost per QALY ver boven alle geaccepteerde ceilingratio's uit. Dit leidt tot ongunstige kosten-utiliteit ratio's. Gebaseerd op een kostenutiliteit-analyse, is het KD op korte termijn dus geen kosten-effectieve behandeling.

Bij onderzoek van de veranderingen in serumconcentratie van de neuropeptides cholecystokinine-8 (CCK-8) en leptine is vastgesteld dat de leptinewaardes dalen tijdens behandeling en de CCK waardes stijgen. Stijging van de CCK-8 waardes is bij de responders statistisch significant.

### **Relevantie onderzoeksresultaten en gevolgen voor de dagelijkse praktijk**

Door het aantonen van de effectiviteit van het KD in meerdere leeftijdsgroepen en ten aanzien van meerdere aspecten zoals aanvalsfrequentie, afname van aanvalsclusters en afname van de aanvalsernst krijgt het KD meer aandacht en zullen meer patiënten met therapieresistente epilepsie met het dieet behandeld worden. Tijdens de langdurige follow-up van patiënten met het dieet zijn geen cardiale complicaties van de behandeling gezien. Dit heeft ertoe geleid dat een hartfilmpje minder frequent wordt gemaakt. Sinds de trend tot toename van stemmingsproblemen (boosheid en vijandigheid) bij kinderen behandeld met KD is vastgesteld, is hier klinisch meer aandacht voor. Een psycholoog maakt nu deel uit van het behandelteam en begeleidt het kind indien nodig tijdens het behandeltraject. Voor volwassenen is het moeilijker om het MCT-KD of klassiek KD vol te houden. Deze vaststelling heeft ertoe geleid dat volwassenen inmiddels worden behandeld met het gemodificeerde Atkins dieet dat minder strikt is en volgens recente literatuur even effectief is. Interimanalyse van de economische evaluatie levert geen wetenschappelijk bewijs voor de kosten-effectiviteit van het ketogeen dieet. Mede gezien het een interim analyse betreft, heeft deze bevinding geen gevolgen voor de dagelijkse praktijk.

### **Doelgroepen**

Aangezien dit proefschrift klinisch onderzoek betreft, is de belangrijkste doelgroep-patiënten met epilepsie (kinderen, adolescenten en volwassenen). De resultaten hebben een brede maatschappelijke relevantie.

De onderzoeksresultaten dragen bij aan de kennis van alle disciplines die deel uitmaken van een multidisciplinair KD- team: neurologen en kinderneurologen, kinderartsen, diëtisten, verpleegkundig specialisten en psychologen.

De gepubliceerde artikelen zijn beschikbaar voor de bedrijven die vetemulsies, vitamines en minerale supplementen voor het KD leveren.

De resultaten van een economische evaluatie zijn van belang voor de professionals zelf, voor beleidsmakers in ziekenhuizen, zorgverzekeraars en de overheid.

**Table 12.1** Doelgroepen met gerelateerde activiteiten en producten.

Doelgroep	Activiteit/product
Patiënten	KD koekboeken KD website Workshops Publicatie media Poeder voor MCT-emulsie
Professionals	Presentaties Wetenschappelijke artikelen Uitleg door culinair specialisten Implementatie resultaten in richtlijnen
Zorgverzekeraars	Wetenschappelijke artikelen
Industrie	Wetenschappelijke artikelen Poeder voor MCT-emulsie
Wetenschappers	Wetenschappelijke artikelen Presentaties Thesis

## Kennisoverdracht

Wetenschappelijke kennis wordt waardevoller als deze niet alleen gedeeld wordt met vakgenoten, maar ook toegankelijk is voor derden zodat nieuwe combinaties van kennis kunnen leiden tot innovatieve oplossingen. Hierbij is de overdracht van kennis nodig (uit [www.valoriseren.nl](http://www.valoriseren.nl)).

De beschreven onderzoeksresultaten hebben geleid tot diverse wetenschappelijke publicaties in internationale en nationale medische vaktijdschriften. Er is eveneens gepubliceerd in diverse publieksmedia. De onderzoeksresultaten hebben geleid tot wetenschappelijke voordrachten.

Samen met de Landelijke Werkgroep Ketogeen Dieet is een zorgpad 'Ketogeen dieet behandeling bij refractaire epilepsie en metabole ziekten bij kinderen' geschreven<sup>2</sup>, hierin zijn onderzoeksbevindingen van huidig onderzoek verwerkt. Dit document is beschikbaar voor alle professionals.

## Innovatie

Om de compliance met het dieet te verbeteren hebben culinair specialisten nieuwe, smakelijke recepten ontwikkeld voor zowel het MCT-dieet, het klassieke ketogeen dieet en gemodificeerde Atkins dieet. Ten einde de MCT-emulsie gemakkelijker te kunnen nuttigen is een poeder ontwikkeld waarmee de emulsie kan worden omgezet naar een in gerechten te gebruiken crème, pasta of schuim. Op een speciale website ([www.ketogeenmenu.nl](http://www.ketogeenmenu.nl)) zijn deze recepten en informatie over het KD beschikbaar. Recent is een interactief gedeelte aan de website toegevoegd waarin de recepten volgens behoefte van elke specifieke gebruiker op maat kunnen worden berekend. Om patiënten en hun ouders vertrouwd te maken met de nieuwe manier van voedsel

bereiden werden workshops gegeven. Ontwikkeling van de digitale toepassingen zijn mogelijk gemaakt door fonds NutsOhra, CZFonds, Epilepsiefonds en ZonMw.

## **Toekomst**

Het KD is een effectieve behandeling met aanvaardbare potentiële bijwerkingen. Langdurig consequent uitvoeren van het dieet kan moeilijk zijn maar is wel van het grootste belang voor de effectiviteit. Het is belangrijk om het dieet te blijven verbeteren en de acceptatie door patiënten en ouders te vergroten. Vervolgonderzoek kan zich verder richten op effectiviteit en kosteneffectiviteit van nieuwere en minder restrictieve vormen van het ketogeen dieet zoals het gemodificeerde Atkins dieet of laag glykemisch index dieet. De genoemde website zal voortdurend worden uitgebreid met nieuwe gerechten en toepassingen die de ruimte tot zelfmanagement van patiënten en ouders vergroten.

Het is nog niet mogelijk om goed te voorspellen wie baat zal hebben bij gebruik van het ketogeen dieet. Het is van belang om verder te zoeken naar wegen om deze patiëntengroep zo goed mogelijk te kunnen identificeren. Ook dient onderzoek te worden verricht naar welke vorm van het KD voor welke patiënten het best uitvoerbaar is en de minste bijwerkingen geeft. Vervolgonderzoek naar indicatoren is eveneens noodzakelijk.

Kosteneffectiviteit van het KD-gebruik op korte termijn, is momenteel nog niet aangetoond. Resultaten van lange termijn follow-up (16 maanden) zijn binnen afzienbare tijd beschikbaar. Verder onderzoek in grotere patiëntengroepen en met andere vormen van het ketogeen dieet zijn nodig.

Het werkingsmechanisme van het KD dat complex en multifactorieel is bepaald, is nog niet opgehelderd en vraagt om verder onderzoek. Als het werkingsmechanisme duidelijk is, worden wellicht ook mogelijkheden zichtbaar om het dieet te vereenvoudigen of te vergemakkelijken.

Voor het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van het KD, maar ook voor onderzoek naar alle andere behandelmogelijkheden voor patiënten met refractaire epilepsie, is het van belang om naast effectiviteit als de bekende primaire uitkomstmaat - dat wil zeggen: aanvalsfrequentiereductie van minstens 50% - ook andere uitkomstmaten uit te werken. Hierbij kan gedacht worden aan aanvalsernst, effect op frequentie van aanvalscusters en status epilepticus en kwaliteit van leven van de patiënt zelf en het omringende gezin.



## Referenties

1. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav* 2014;37:59-70.
2. Van der Louw EJTM, Van den Hurk TAM, Catsman- Berrevoets CE, et al. Zorgpad ketogeen dieet behandeling bij refractaire epilepsie & metabole ziekten bij kinderen. Behandelarenversie. Epilepsie Vereniging Nederland, VKS (Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten), Samenwerkingsverband Ketogeen Dieet Nederland In, 2015.